

(19)日本国特許庁(J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-277174

(43)公開日 平成5年(1993)10月26日

(51)Int.Cl.⁴

A 6 1 L 27/00

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

G 7180-4C

J 7180-4C

M 7180-4C

審査請求 未請求 請求項の数1(全 8 頁)

(21)出願番号

特願平4-77239

(22)出願日

平成4年(1992)3月31日

(71)出願人 000006633

京セラ株式会社

京都府京都市山科区東野北井ノ上町5番地の22

(72)発明者 石井 経裕

滋賀県蒲生郡蒲生町川合10番地の1 京セラ株式会社滋賀蒲生工場内

(72)発明者 筏 義人

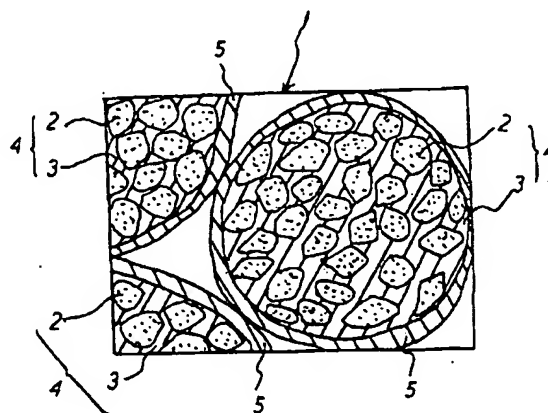
宇治市五ヶ庄広岡谷2-182

(54)【発明の名称】 生体移植材

(57)【要約】

【構成】本発明の生体移植材はリン酸カルシウム系化合物の粉末を混入したゼラチン溶液を真空熱乾燥などを施し、架橋状態のゼラチンがリン酸カルシウム系化合物の粒子を担持した複合体を形成し、さらに該複合体の表面を未架橋のゼラチンによって被覆し、この生体移植材が生理食塩水などの液体と練和し適度な粘着性をもつようにしたものである。

【効果】 本発明の生体移植材では、未架橋のゼラチンよりなる皮膜が水溶性であるので、生理食塩水などの液体と練和し適度な粘度を持ち、さらにゼラチンが架橋してリン酸カルシウム系化合物の粒子を担持する複合体が水に対し不溶性であるので、上記粒子が複合体内にしっかりと担持され骨の欠損部に充填されても移動したり、脱落することがなく、早期に骨が骨欠損部に再生増殖し、大きな治療効果がある。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 架橋状態のゼラチンがリン酸カルシウム系化合物の粒子を担持した複合体の表面に、未架橋のゼラチンの皮膜を形成してなる生体移植材。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、生体移植材に関するものであり、さらに詳しくは、口腔外科、整形外科の領域において骨欠損部に充填する生体移植材に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 歯肉炎の原因となるブラークは、唾液中に含まれている類粘液性の糖蛋白質であるムコイドが歯を被覆し、その上に食物の残り粕が付着して細菌が増殖、沈着することによって形成される。このブラークは歯肉溝に付着し排膿となり歯肉炎の原因となり、さらに骨縁下にポケットが発生し、この部分では歯槽骨の吸収が起こることとなる。

【0003】 歯肉炎によって歯槽骨の吸収が起こっても、軽症であればブラークを除去する治療のみで治癒するが、重症であれば骨が吸収してしまった骨欠損部に生体移植材を充填し、該骨欠損部に骨が再生してくるようになる必要がある。しかし、この治療がうまくいかない時には抜歯を余儀なくされる。

【0004】 このような生体移植材としては、従来、特開昭56-54841号公報に記載されるようなハイドロキシアパタイトやトリカルシウムフォスフェートなど生体親和性に優れ、骨の再生増殖を誘導するリン酸カルシウム系化合物の顆粒が用いられ、その製法としては、まず乾式又は湿式合成された上記リン酸カルシウム系化合物を900℃～1300℃で焼成し、これを平均粒径200～1000 μm の大きさの顆粒に分級していた。そして、このようにして得られた生体移植材を、生理食塩水などの液体と混合して前記骨欠損部に充填し、ここに新成骨が生成してくるようにはしていた。

【0005】 また、上記生体移植材は上述の如く歯槽骨の骨欠損部に用いられるのみではなく口腔外科一般に、また整形外科の領域でも骨欠損部の修復のために用いられてきた。

【0006】

【従来技術の課題】 しかしながら、上述の従来の生体移植材は、生理食塩水などの溶液と混合してもそれ自体に粘着性が生じることがないため、骨欠損部に充填しても移動したり外へはみ出したりすることがあり、新成骨が生成し難いという不具合があった。

【0007】

【課題を解決するための手段】 上記の課題を解決するため、本発明の生体移植材はリン酸カルシウム系化合物の粉末を混入したゼラチン溶液に真空熱乾燥などを施し、架橋状態のゼラチンが上記リン酸カルシウム系化合物の

粒子を担持する複合体を形成し、さらに該複合体の表面を未架橋のゼラチンによって被覆し、この生体移植材が生理食塩水などの液体と練和し適度な粘着性をもつようにしたものである。

【0008】

【実施例】 以下、本発明の実施例を図を用いて説明する。図1は本発明の生体移植材1の拡大断面図であり、2はリン酸カルシウム系化合物よりなる粒子であって、この粒子2を真空熱乾燥などを施すことによって架橋状態のゼラチン3が担持する複合体4を形成し、さらにこの複合体4の表面に未架橋のゼラチンによる皮膜5を形成し、これらを集合させ、顆粒状としたものが生体移植材1となる。

【0009】 上記生体移植材1の平均粒径は、骨欠損部に充填する際の使いやすさを考慮して平均粒径200～1000 μm であることが好ましく、また上記粒子2の大きさは架橋状態のゼラチン3に十分担持されるように平均粒径100 μm 以下、さらに上記皮膜5は、厚みが大きいと生体移植材1が担持する粒子2の量が少なくなってしまうので平均厚み5～20 μm 程度が好ましい。

【0010】 このように構成された生体移植材1は、上記皮膜5が水溶性であるので、生理食塩水などの液体と練和し適度な粘着性を生じ、一方上記複合体4は水に対し不溶性であるので上記粒子2が複合体4内にしっかりと担持され、骨欠損部に充填されても移動したり、脱落することがなく、早期に骨が骨欠損部に再生増殖してゆき大きな治療効果がある。また、ゼラチンは薬剤カプセルに用いられていることから明らかなように生体に何ら害を与えるものではなく、ゼラチンで生体移植材1を構成しても生体に対し障害をもたらすことはない。

【0011】 次に、この生体移植材1を製造する方法を説明すると、まず、市販のゼラチン、またはコラーゲンを80℃以下の温度で数時間熱処理することによって得られるゼラチンを用意しておき、また湿式法又は固相法で合成したハイドロキシアパタイト、トリカルシウムフォスフェートまたはリン酸カルシウム系結晶化ガラスなどを粉砕して得た粉末等のリン酸カルシウム系材料を含む化合物を、生体との親和性を良好なものとするために900～1300℃の温度で焼成し、これを粉砕して平均粒径100 μm 以下に分級した粉末を用意しておく。

【0012】 次に、上記粉末を、純水（蒸留水でも良い）で1wt%以上のゼラチンを溶解したゼラチン溶液に混入した後、風乾する。その後、この風乾したゼラチンと上記粉末との混合物を120～180℃の温度で真空熱乾燥する。

【0013】 上記の混合物に真空熱乾燥などを施すことによって、混合物に含まれるゼラチンが化学結合をおこして架橋し、この架橋状態のゼラチン3が前記粒子2を担持し、水に対し不溶性であり、また、不融性、非熱可塑性を有する複合体4となる。そして、このようにして

得られた複合体4を分級することによって平均粒径50～500 μm の大きさにしておく。

【0014】最後に、前記のゼラチン溶液と平均粒径50～500 μm に分級した複合体4を混合した後、風乾し、さらにこのようにして得た混合物を平均粒径200～1000 μm に分級することによって未架橋のゼラチンよりなる皮膜5が複合体4の表面を被覆したものを集合させ、顆粒状とした本発明の生体移植材1を得る。

【0015】なお、薬剤を用いた架橋では用いる薬剤の毒性等の問題があり真空熱乾燥による架橋が好ましい。

【0016】実施例1

硝酸カルシウムとリン酸第二アンモニウムを用いて、湿式法によりハイドロキシアパタイトを合成した。このハイドロキシアパタイトを900℃で焼成後、粉碎し、平均粒径3.1 μm の粉末を作製した。

【0017】次に、純水を溶媒とする0.5wt%、1wt%、5wt%、10wt%、20wt%、30wt%の各濃度のゼラチン溶液10mlに上記粉末を各10g混入し、風乾後、160℃で24時間真空熱乾燥してゼラチンを架橋させ、その後平均粒径50 μm に分級して架橋状態の

ゼラチン3がリン酸カルシウム系化合物の粒子2を担持する6種類の複合体4を得た。

【0018】次に、上記の6種類の複合体4のそれぞれ10gを別々に10wt%の上記ゼラチン溶液に混入した後、風乾し、さらに平均粒径250 μm に分級することによって未架橋のゼラチンよりなる皮膜5が複合体4の表面を被覆したものを集合させ、顆粒状とした本発明の生体移植材1の6種類の試料を得た。

【0019】これらの試料を37℃生理食塩水中に混入し、液のけん濁状態を観察した。これは生体移植材1が崩壊して上記粒子2が溶解していないかどうか、言い換えれば上記粒子2が複合体4内でしっかりと担持されているかどうかを確かめるためのものであって、液がけん濁するのは上記粒子2が架橋状態のゼラチン3によって十分担持されていないため溶出していることを示す。さらに、液の粘着性を指でさわることによって確かめた。その結果を表1に示す

【0020】

【表1】

試料	ゼラチン溶液の濃度	液のけん濁状態	液の粘着性
1	0.5wt%	けん濁	無
2	1wt%	透明	有
3	5wt%	透明	有
4	10wt%	透明	有
5	20wt%	透明	有
6	30wt%	透明	有

【0021】表1から明らかなようにリン酸カルシウム系化合物の粉末を練和するゼラチン溶液の濃度は1wt%以上が良好であることが判った。

【0022】実施例2

炭酸カルシウムとピロリン酸カルシウムを用いて、固相

法により合成したトリカルシウムフォスフェートを900℃で焼成後、粉碎し、粒径85 μm の粉末を作製した。

【0023】次に、純水を溶媒とする10wt%の濃度のゼラチン溶液10mlに上記粉末を10g混入し、風乾

後、140℃で24時間真空熱乾燥してゼラチンを架橋させ、その後平均粒径250 μ mに分級して架橋状態のゼラチン3がリン酸カルシウム系化合物の粉末2を担持する複合体4を得た。

【0024】次に、上記の複合体4を10gずつ純水を溶媒とする0.5wt%、1wt%、5wt%、10wt%、20wt%の各濃度のゼラチン溶液に混入した後、風乾し、さらにこのようにして得た混合物を平均粒径250 μ m

に分級することによって未架橋のゼラチンよりなる皮膜5が複合体4の表面を被覆したものを集合させ、顆粒状とした本発明の生体移植材1の5種類の試料を得た。

【0025】これらの試料を37℃生理食塩水中に混入し、液のけん濁状態と液の粘着性を実施例1の方法で確かめた。その結果を表1に示す。

【0026】

【表2】

試料	ゼラチン溶液の濃度	液のけん濁状態	液の粘着性
7	0.5wt%	透明	無
8	1wt%	透明	有
9	5wt%	透明	有
10	10wt%	透明	有
11	20wt%	透明	有

【0027】表2から明らかなように上記複合体4を混入するゼラチン溶液の濃度は1wt%以上が良好であることが判った。

【0028】実施例3

硝酸カルシウムとリン酸第二アンモニウムを用いて、湿式法によりハイドロキシアパタイトを合成した。このハイドロキシアパタイトを900℃で焼成後、粉碎し、平均粒径2.6 μ mの粉末を作製した。

【0029】次に、純水を溶媒とする10wt%の濃度のゼラチン溶液50mlに上記ハイドロキシアパタイト粉末50gを混合し、風乾後、これを等分に5つに分け、それぞれ100℃、120℃、140℃、160℃、180℃で24時間真空熱乾燥してゼラチンを架橋させ、その後平均粒径100 μ mに分級して架橋状態のゼラチ

ン3がリン酸カルシウム系化合物の粒子2を担持する5種類の複合体4を得た。

【0030】次に、上記5種類の複合体4の各10gを別々に上記10wt%のゼラチン溶液に混入した後、風乾し、さらにこのようにして得た混合物を平均粒径300 μ mに分級することによって未架橋のゼラチンよりなる皮膜5が複合体4の表面を被覆したものを集合させ、顆粒状とした本発明の生体移植材1の5種類の試料を得た。

【0031】これらの試料を37℃生理食塩水中に混入し、液のけん濁状態と液の粘着性を実施例1の方法で確かめた。その結果を表3に示す。

【0032】

【表3】

試料	真空乾燥の温度	液のけん濁状態	液の粘着性
12	100℃	けん濁	有
13	120℃	透明	有
14	140℃	透明	有
15	160℃	透明	有
16	180℃	透明	有

【0033】表3から明らかなように真空熱乾燥の温度条件は120℃以上が良好であることが判った。

【0035】

【0034】実施例4

【表4】

リン酸カルシウム系結晶化ガラスを粉碎して表4に示す

試料	粉末の平均粒径	液のけん濁状態	液の粘着性
17	40μm	透明	有
18	60μm	透明	有
19	80μm	透明	有
20	100μm	透明	有
21	120μm	けん濁	有

【0036】次に、純水を溶媒とする10wt%の濃度のゼラチン溶液各10mlを5つ用意し上記5種類の粉末をそれぞれ10gずつ混入し、風乾後、140℃で24時間真空熱乾燥してゼラチンを架橋させ、その後平均粒径100 μ mに分級して架橋状態のゼラチン3がリン酸カルシウム系化合物の粒子2を担持する5種類の複合体4を得た。

【0037】次に、上記5種類の複合体4の各10gを別々に上記10wt%のゼラチン溶液に混入した後、風乾し、さらにこのようにして得た混合物を平均粒径300 μ mに分級することによって未架橋のゼラチンよりなる皮膜5が複合体4の表面を被覆したものを集合させ、顆粒状とした本発明の生体移植材1の5種類の試料を得た。

【0038】これらの試料を37℃生理食塩水中に混入し、液のけん濁状態と液の粘着性を実施例1の方法で確かめた。その結果を表4に示す。

【0039】表4から明らかなように上記粉末の平均孔径は100 μ m以下が好ましいことが判った。

【0040】実施例5

炭酸カルシウムとピロリン酸カルシウムを用いて、固相法により合成したトリカルシウムフォスフェートを900℃で焼成後、粉碎し、粒径10 μ mの粉末を作製した。

【0041】また、リン酸カルシウム系結晶化ガラスを粉碎して平均粒径10 μ mの粉末を作製し、トリカルシウムフォスフェートよりなる粉末と混合して混合粉末を得た。

【0042】次に、純水を溶媒とする10wt%の濃度のゼラチン溶液に上記混合粉末を混入し、風乾後、140℃で24時間真空熱乾燥してゼラチンを架橋させ、その後表5に示すような平均粒径に分級して架橋状態のゼラチン3がリン酸カルシウム系化合物の粒子2を担持する6種類の複合体4を得た。

【0043】

【表5】

試料	複合体の平均粒径	液の粘着性
22	30 μ m	無
23	50 μ m	有
24	150 μ m	有
25	350 μ m	有
26	500 μ m	有
27	600 μ m	無

【0044】次に、上記6種類の複合体4の各10gを別々に上記10wt%のゼラチン溶液に混入した後、風乾し、さらにこのようにして得た平均粒径1000 μ mに分級することによって未架橋のゼラチンよりなる皮膜5が複合体4の表面を被覆したものを集合させ、顆粒状とした本発明の生体移植材1の6種類の試料を得た。

【0045】これらの試料を37℃生理食塩水中に混入し、液の粘着性を指で触って確かめた。その結果を表5に示す。

【0046】表5から明らかなように複合体4の平均孔径は50～500 μ mであることが好ましいことが判った。

【0047】実施例6

炭酸カルシウムとピロリン酸カルシウムを用いて、固相法により合成したトリカルシウムフォスフェートを900℃で焼成後、粉碎し、粒径60 μ mの粉末を作製した。

【0048】次に、純水を溶媒とする10wt%の濃度のゼラチン溶液に上記粉末を混入し、風乾後、140℃で24時間真空熱乾燥してゼラチンを架橋させ、その後平均粒径300 μ mに分級して架橋状態のゼラチン3がリン酸カルシウム系化合物の粒子2を担持する複合体4を得た。

【0049】次に、上記複合体4を各10gずつに分

け、異なる量の5種類の上記10wt%のゼラチン溶液に混入した後、風乾し、さらにこのようにして得た混合物を平均粒径1000 μm に分級することによって未架橋のゼラチンよりなる皮膜5が複合体4の表面を被覆したものを集合させ、顆粒状とした本発明の生体移植材1の5種類の試料を得た。

【0050】これらの試料を電子顕微鏡で観察したところ各試料の生体移植材1の皮膜5の平均膜厚は表6に示す如くであった。さらにこれらの試料を37℃生理食塩水中に混入し、液の粘着性を指で触って確かめた。その結果を表6に示す。

【0051】

【表6】

試料	複合体の平均粒径	液の粘着性
28	3 μm	無
29	5 μm	有
30	14 μm	有
31	20 μm	有
32	26 μm	無

【0052】表6から明らかなように皮膜5の平均膜厚は5～20 μm であることが好ましいことが判った。

【0053】動物実験

硝酸カルシウムとリン酸第二アンモニウムを用いて、湿式法によりハイドロキシアパタイトを合成した。このハイドロキシアパタイトを900℃で焼成後、粉碎し、平均粒径3.1 μm のハイドロキシアパタイトの粉末を作製した。

【0054】次に、純水を溶媒とする10wt%の濃度の

ゼラチン溶液10mlに上記粉末を10gを混入し、風乾後、160℃で24時間真空熱乾燥してゼラチンを架橋させ、その後平均粒径300 μm に分級して架橋状態のゼラチン3がリン酸カルシウム系化合物の粒子2を担持する複合体4を得た。

【0055】次に、上記複合体4の10gを濃度10wt%の上記ゼラチン溶液に混入した後、風乾し、さらにこのようにして得た混合物を平均粒径500 μm に分級することによって未架橋のゼラチンよりなる皮膜5が複合体4の表面を被覆してなる生体移植材1を得た。

【0056】この生体移植材1と比較例としての一般臨床に用いられている平均粒径450 μm のハイドロキシアパタイト顆粒を家兎の大腿骨に埋入後、1週、4週、8週後に屠殺し、周囲組織を検出してからホルマリン液にて固定した。これを脱灰後、樹脂包埋/染色して病理標本を作製した。

【0057】埋入1週間後、本発明の生体移植材1の周囲に新生骨、骨芽細胞の生成が見られた。一方、ハイドロキシアパタイト顆粒の周囲にも若干の骨芽細胞の生成が見られた。

【0058】埋入4週間後、上記生体移植材1の周囲に活発な新生骨生成が見られた。一方、ハイドロキシアパタイト顆粒の周囲には若干の新生骨生成が見られた。

【0059】埋入8週間後、上記生体移植材1の周囲は多くが新生骨で包囲されていた。一方、ハイドロキシアパタイト顆粒の周囲も新生骨で包囲されていたが、一部繊維組織の形成が見られた。

【0060】

【発明の効果】本発明の生体移植材では、未架橋のゼラチンよりなる皮膜が水溶性であるので、生理食塩水などの液体と練和し適度な粘着性を生じ、一方、ゼラチンが架橋してリン酸カルシウム系化合物の粒子を担持した複合体が水に対し不溶性であるので、該粒子が複体内にしっかり担持され骨の欠損部に充填されても移動したり、脱落することがなく、早期に骨が骨欠損部に再生増殖してゆき大きな治療効果がある。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の生体移植材を示す拡大断面図である。

【符号の説明】

- 1 生体移植材
- 2 粒子
- 3 架橋状態のゼラチン
- 4 複合体
- 5 皮膜

【図1】

